

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

THÈSE

N° 468

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Orlando CANAL y PLANA

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale

Né le 22 Décembre 1910, à LA HAVANE (Cuba)

**Sur la nécessité de l'interdiction
de la vente libre
des préparations sulfamidées**

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1940

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Orlando CANAL y PLANA

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale

Né le 22 Décembre 1910, à LA HAVANE (Cuba)

Sur la nécessité de l'interdiction de la vente libre des préparations sulfamidées

Président : M. TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

I. — Professeurs

Anatomie.	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale.	Léon BINET.
Chimie médicale.	STROHL.
Bactériologie.	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRE.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale.	BAUDOUIN.
	PASTEUR-VAL-
	LERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.	MONDOR.
Anatomie pathologique.	LEROUX.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.	Henri BENARD.
Pathologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.	FISSINGER.
	LOEYER.
	KATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL.
	LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique.	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIEF.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DEGREZ (H.).. Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	DESOLLE Médecine légale.
BERNARD Et.. Pathologie médicale.	DIGONNET Obstétrique.
BESANCON (J.) Hydrologie.	DOGNON Physique.
BONNET Bactériologie.	FEVRE Pathologie chirurgicale.
BOULANGER Chimie.	FUNK-
BOULIN Pathologie médicale.	BRENTANO.. Pathologie chirurgicale.
BROUET Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BULLIARD Histologie.	GARCIN Pathologie médicale.
CACHERA Pathologie médicale.	M ^{lle} GAUTHIER-
CORDIER Anatomie.	VILLARS.. Anatomie pathologique.
COSTE Pathologie médicale.	GAYET Physiologie.
COUVELAIRE (R.) Urologie.	DE GENNES Pathologie médicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	GIROUD Histologie.
DELAY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.

MM.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON Hygiène.
LACOMME Obstétrique.
LANTUEJOUL .. Obstétrique.
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale
LEMAIRE Pathologie expérimentale
LENEGRE Pathologie médicale.
LEVY (M^{re} J.).. Pharmacologie.
MARCHAL Pathologie médicale.
MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
MOLLARET Pathologie médicale.

MM.
MOUQUIN Pathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
PETIT
DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
RENARD Ophtalmologie.
RICHT Physiologie.
SENEQUE Pathologie chirurgicale.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale
WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY.....
BERT Physiologie.
GUENIOT Obstétrique.

MM.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
LE LORIER Obstétrique.
NEVEU.....
I EMAIRE. Parasitologie.
VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
ALAJOUANINE.
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER.....
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
HUGUENIN ..
LAROCHE (G.).
LIAN
MOREAU
MEDELIEVRE.
SEZARY
} Clinique médicale.

MM.
BASSET
BROCQ
CADENAT
GATELIER
DE GAUDART-
D'ALLAINES.
LEVEUF
MOULONGUET.
MOURE
QUELU
} Clinique chirurgicale
ECALLE
METZGER
PORTES
VIGNES
} Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique
LEDoux-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

A MES FRERES ET SCEURS

A MON BEAU-FRERE

Dont je n'oublierai jamais les sacrifices faits pour moi. . . .

Bien faible témoignage de ma profonde gratitude.

A MES NEVEUX

A TOUS LES MIENS

A MADEMOISELLE LUISA C. MENA (*in memoriam*)

*Que son doux souvenir ne me quitte
jamais.*

A MADAME ET MONSIEUR PATOUILLARD

*Dont la tendresse et la sollicitude fu-
rent mon plus précieux soutien.*

*Qu'ils trouvent ici une preuve de ma
reconnaissance et de mon affection.*

A MADAME ANDRÉE GRATIO

*En gage de l'affection que je lui té-
moignerai toujours.*

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale de Paris
Conseiller technique du Ministère de la Santé Publique
Inspecteur Général des Services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de la Seine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de notre respect et de notre admiration.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF

Médecin des Hôpitaux

*Pour l'accueil toujours bienveillant
qu'il nous a réservé dans son service.
Hommage respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. CUERVO RUBIO

Professeur de Gynécologie
à la Faculté de Médecine de la Havane

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD.
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MATHIEU.
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC.
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. OMBREDANNE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LAUBRY.
MONSIEUR LE PROFESSEUR B. WEILL-HALLE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. SEZARY.
MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. TERRIEN.
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHEVASSU.
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. CLAUDE.
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE.
MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND.
MONSIEUR LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE.

A MES MAÎTRES

DE L'INSTITUT DE MÉDECINE COLONIALE DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR C.-F. CARDENAS

A MON AMI LE DOCTEUR ELIAS CALAC

A TOUS MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES

A LA FRANCE

Témoignage de reconnaissance et d'admiration.

AVANT-PROPOS

Le travail que nous présentons aujourd'hui et qui est en quelque sorte le couronnement de nos études en France et notre adieu à cette Faculté de Médecine de Paris où tant de mes semblables sont venus du monde entier recueillir la féconde semence, n'a d'autre but que d'exposer, sur la thérapeutique sulfamidée, des vues sociales, et de montrer, à ce propos, le danger de la vente libre des préparations organiques du soufre.

Quelques observations que nous avons relevées nous-même, grâce à la bienveillance de M. le Docteur PARAF, observations que nous rapporterons succinctement, jointes à d'autres enregistrées en clientèle privée, nous ont suggéré cette étude. Nous avons été amené à compiler la littérature internationale, et certains faits d'ordres très divers nous ont confirmé dans notre opinion première. Nous exposerons quels sont ces faits, en nous efforçant de montrer quels dangers la vente libre des sulfamides peut faire courir aux individus d'une part, à la société d'autre part, tout le problème de la prophylaxie de la blennorragie pouvant être remis en cause si certaines mesures légales ne sont pas prises qui viendraient modérer l'en-

gouement populaire justifié pour cette thérapeutique, en « canalisant » l'utilisation de ces médicaments, et en rendant aux médecins, seuls, le droit de prescription, et en leur donnant, en même temps, une sorte d'obligation morale de surveillance.

L'apparition des sulfamides est une des victoires les plus retentissantes, et les plus éblouissantes, de l'homme contre la maladie. On a pu écrire que, depuis Pasteur, rien d'aussi gigantesque n'avait été obtenu dans le domaine de la thérapeutique. Nous avons assisté, en quelque sorte, à l'éclosion de la thérapeutique sulfamidée. Nous en avons suivi les premiers pas en France, et jugé les premiers résultats. Nous avons, en même temps, pu en reconnaître les dangers, rares mais réels, et les risques sociaux dont nous parlons plus haut.

Nous apporterons donc des conseils de prudence et des suggestions, qui nous sont dictés, tant par notre expérience personnelle que par les réflexions de nos pairs. Et, au moment de notre retour dans notre pays, nous voudrions que ces observations faites à propos de la France, notre seconde patrie, puissent aussi servir à nos compatriotes, car l'erreur est humaine, donc universelle, mais la science est plus universelle encore, qui doit corriger l'erreur des Humains...

VALEUR SOCIALE DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

Nous voudrions rappeler, avant toute autre considération, ce que fut la genèse de la sulfamidothérapie. La chimiothérapie de la blennorragie dérive pour ainsi dire entièrement des conceptions d'EHRlich sur les affinités électives de certains médicaments chimiques pour des tissus différents. EHRlich entrevit alors la possibilité d'atteindre le parasite infestant un organisme, sans que le médicament chimique utilisé agisse sur les tissus de cet organisme et, par conséquent, puisse les léser. Nous ne rappellerons qu'à titre de mémoire que c'est d'une telle conception que sortit le groupe salvarsan et néo-salvarsan qui a révolutionné la thérapeutique de la syphilis.

Depuis lors, des millions de vies humaines ont été sauvées grâce à ces méthodes chimiothérapiques. Cependant, il semblait qu'une telle chimiothérapie ne soit pas susceptible de s'attaquer à des affections autres que celles dues à des protozoaires : maladie du sommeil, leishmaniose, malaria, etc... Les infections bactériennes avaient toujours donné lieu à des échecs, et les partisans les plus acharnés de la chimiothérapie désespéraient de parvenir à lutter par des

substances chimiques contre les éléments microbiens, probablement en raison du fait qu'il s'agissait d'organismes trop élémentaires pour pouvoir posséder une affinité élective indispensable à l'action d'un médicament chimique :

En 1935, DOMAGK publiait dans le *Deutsche Medizinische Wochenschrift* un article signalant la découverte d'un colorant azoïque à action antistreptococcique, et cet article peut être considéré comme le point de départ de toute la thérapeutique chimiothérapique antibactérienne dont nous venons de voir au cours de ces dernières années, progresser, avec une rapidité foudroyante, les indications et les résultats

En ce qui concerne la blennorrhagie, il est relativement difficile de faire la part des différents auteurs qui ont fait figure de pionniers dans le traitement de la gonorrhée par les sulfamides. En effet, il semble que de nombreux vénéréologues aient abordé la question simultanément, et, l'antériorité ne peut être exacte qui ne porte que sur quelques jours d'intervalle dans les publications scientifiques.

Il semble, toutefois, que l'origine des recherches de l'action des sulfamides sur le gonocoque ait dérivé des expériences de BUTTLE, GRAY et STEPHENSON sur l'action du sulfanilamide dans les méningococcies expérimentales, travaux publiés en juin 1936. Connaissant les rapports morphologiques et biologiques très étroits existant entre le méningocoque et le gonocoque, il était logique que les cliniciens aient recherché l'action du sulfanilamide dans la gonorrhée. Ce-

pendant, la tentative était hardie, car, en l'absence de méthodes permettant d'infecter l'animal d'expérience avec le diplocoque de NEISSER, il fallait procéder aux recherches directement sur l'homme.

C'est REUTER, en mai 1937, et DEES et COLSTOM, également en mai 1937, qui publient dans les journaux américains les résultats de leurs premières expérimentations, portant pour le premier sur une centaine de malades, pour les autres sur 50 malades atteints de blennorragie aiguë et chronique, avec un pourcentage de succès de 90 %. En août de la même année, P. DUREL publiait, dans les *Annales des Maladies Vénériennes*, les premiers résultats français obtenus sur 33 malades. Nous ne pouvons même énumérer les noms des principaux d'entre les auteurs qui, depuis cette époque, ont publié des communications ou des études à ce sujet. Ils sont légion, et l'accord est pratiquement fait quant aux résultats de la thérapeutique.

En effet, une revue très attentive de la littérature nous a permis de constater que, à de rares exceptions près, les statistiques s'accordent à considérer que la sulfamidothérapie de la blennorragie donne des résultats favorables dans environ 90 % des cas, et, pour certains produits nouvellement introduits sur le marché, dans pratiquement 100 % des cas.

Il ne faut toutefois pas considérer ces résultats comme définitifs et nous verrons plus loin que certains facteurs sont susceptibles d'intervenir qui, au fur et à mesure que le temps se déroulera, pourront

modifier ces statistiques dans un sens moins favorable.

Il n'en reste pas moins que, envisagée sur le plan social, la chimiothérapie de la blennorragie par les dérivés sulfamidés, constitue un progrès sensible pour diverses raisons.

On peut dire que, sur le plan *individuel*, la lutte contre le gonocoque réserve désormais pour le malade infiniment moins de souffrance, et que, sur le plan *social collectif*, cette lutte comporte infiniment moins de charges pour la collectivité.

Nous devons nous rappeler, en effet, que lorsque la guerre de 1914-1918 prit fin, une véritable marée de maladies vénériennes déferla sur l'Europe. La lutte s'organisa un peu partout, mais la question des malades indigents souleva rapidement des problèmes de gouvernement. La gratuité des traitements anti-blennorragiques ne devint véritablement réelle en France qu'il y a quelques années, et nul n'ignore les charges considérables que comporte une telle gratuité pour les finances nationales.

Si l'on veut bien se souvenir par exemple qu'en 1925 le nombre des cas de blennorragie vus pour la première fois dans les services étaient de 38.000, qu'il passa en 1930 à 59.000 en 1934 à 80.000 cas, on reconnaîtra que la tâche était malaisée.

Le Docteur CAVAILLON, dans son rapport de 1933, sur la lutte contre la blennorragie, cite des chiffres impressionnants : « Le nombre des consultations données en 1931 à tous les malades atteints de blennorragie qui se sont présentés dans les services, est d'en-

viron 900.000. Le nombre des lavages est d'environ 700.000.

Pour nous rendre compte des progrès sociaux que la nouvelle thérapeutique sulfamidée doit permettre de réaliser, il suffit de mettre en face l'un de l'autre les enseignements recueillis au cours de l'application des anciennes thérapeutiques et ceux que trois années d'application de sulfamidothérapie ont permis de recueillir.

Avec la chimiothérapie ancienne, on enregistrerait par chimiothérapie seule de 90 à 95 % d'échecs, malgré un traitement de 40 jours. Si on mettait en action une chimiothérapie à la fois buccale et intraveineuse, le nombre des échecs tombait à 70 %, mais le traitement, coûteux, durait 2 mois.

Par l'application des méthodes de grands lavages, JANET guérissait ses blennorragiques en 36 jours. La moyenne des traitements atteignait cependant, dans la plupart des dispensaires, 50 jours, avec un minimum de 20 et un maximum de 100. Une telle thérapeutique entraînait des complications (orchite, orchidépидидymite) dans environ 25 % des cas.

Par contre, dès la mise en application de la sulfamidothérapie, alors que l'on utilisait le système des petites doses, on constatait un abaissement du temps de traitement à 22 jours, en comptant dans ce délai les épreuves de guérison. Le pourcentage des complications se trouvait en même temps réduit à 7 %.

La mise en œuvre de règles plus précises, une posologie mieux réglée grâce à l'expérience acquise, l'uti-

lisation des fortes doses d'emblée, permettaient de ramener la durée du traitement à 8 jours, les traitements super-abortifs permettant même d'abaisser ce délai à 4 jours.

En outre, depuis l'apparition du 693, la méthode de la thérapeutique mixte : sulfanilamides associés aux grands lavages, a pu être pratiquement abandonnée, seul le traitement buccal étant utilisé ou, dans quelques rares cas vus trop tard, la thérapeutique par injection.

Enfin, les complications sont tombées à 1 %, certains auteurs signalant même qu'en pratique sur leurs 95 à 100 % de résultats parfaits, ils n'assistent plus jamais à des accidents secondaires.

Il est donc parfaitement évident que la chimiothérapie de la blennorragie a fait, surtout sur le point économique, caractérisé par la facilité et la brièveté du traitement, un formidable pas en avant.

En effet, avant l'apparition des sulfamidés, on guérissait aussi bien la blennorragie que de nos jours. Mais, pour la guérir, la procédure était longue, et d'une application délicate à divers points de vue.

En clientèle : il était presque impossible à un malade contaminé de dissimuler à son entourage immédiat cette contamination. De deux choses l'une : ou le malade faisait procéder aux grands lavages nécessaires par un médecin spécialiste et devait en conséquence consacrer chaque jour ou chaque 48 heures un temps suffisant pour sa visite au médecin ; ou il pratiquait lui-même ces lavages, et les résultats

étaient alors fonction de l'intelligence du malade et de son assiduité.

En dispensaire, il devenait impossible au médecin spécialiste de pratiquer lui-même les grands lavages. Les dispensaires devaient donc être organisés de manière à comporter un personnel d'infirmiers spécialisés, dans des locaux spécialement réservés à la blennorragie, tout au moins en ce qui concerne les hommes.

En ce qui concerne les femmes, la question se présentait sous un jour différent, car, en pratique, seules les prostituées étaient soignées dans des dispensaires constitués à cet effet, la plus grosse majorité des blennorragies féminines échappant à tout contrôle médical et, par suite, à toute thérapeutique.

Quant aux complications, elles relevaient pratiquement de tous les services hospitaliers, et parfois même, ainsi que le constate DUREL, venaient compliquer sérieusement la tâche de certains de ces services. Si, en effet, les localisations oculaires n'échappaient guère au traitement, si les vulvo-vaginites blennorragiques des fillettes étaient soignées dans les services de pédiatrie, les complications articulaires dans des services de médecine ou de chirurgie, il se produisait par exemple qu'un malade atteint de rhumatisme blennorragique souffrit en même temps d'urétrite : le service urinaire soignant l'urétrite par les grands lavages n'était alors nullement qualifié pour soigner les rhumatismes. Par contre, le service de médecine dans lequel le malade faisait soigner son

rhumatisme n'était nullement outillé pour soigner l'urétrite par la méthode des grands lavages.

Il en résultait donc qu'au point de vue social, avant l'apparition des sulfamidés, l'extension des dispensaires posait un problème financier délicat à résoudre, en raison de l'importance même que devaient avoir ces dispensaires, du personnel nécessaire à leur fonctionnement, de l'impossibilité par exemple de créer de tels dispensaires en dehors des grands centres.

A l'heure actuelle, la question se pose de la manière suivante : peut-on traiter la blennorragie dans le même service et avec le même personnel que dans les services antisypilitiques ?

DUREL conclut que l'on peut appliquer à la majorité des malades atteints de blennorragie génitale masculine, une thérapeutique par les sulfamides, soit par un traitement par voie buccale seule, soit de préférence par un traitement mixte, par comprimés et produits injectables. 90 % des malades, d'après DUREL, peuvent être ainsi soignés, 10 % des malades atteints de complications pouvant alors être pris en charge par des services de médecine et de chirurgie, l'application du traitement sulfamidé étant à la portée de tout service d'hôpital.

En ce qui concerne la blennorragie génitale féminine, la question est un peu plus délicate, car les localisations de la gonococcie chez la femme rendent aussi bien le diagnostic que les épreuves de guérison justiciables de services hospitaliers.

Néanmoins, si on n'a en vue que la question de la destruction du gonocoque, c'est-à-dire si on envisage le problème sous son aspect purement prophylactique, on peut considérer que 80 % des porteuses de gonocoques traitées par les sulfamides par voie buccale seule, cessent d'être un danger de contagion. Les services de gynécologie, en traitant par tous les moyens appropriés les complications de la gonococcie féminine, peuvent corrélativement appliquer le traitement sulfamidé.

En résumé, nous pouvions dire que 90 % des cas de blennorragie masculine, 80 % des cas de blennorragie féminine peuvent perdre leur pouvoir infectant par la simple application d'une thérapeutique par voie buccale, coûtant peu et durant peu de temps. La lutte sociale contre la blennorragie, second péril vénérien, a donc fait un pas considérable, et l'on peut dire que la thérapeutique sulfamidée est un progrès social, important pour l'ensemble de l'humanité.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

Nous ne voulons ici que rappeler pour mémoire les incidents que nous pourrions appeler « généraux » de la sulfamidothérapie. Ils sont encore trop discutés, et restant dans le domaine de la controverse, pour que nous puissions en faire état dans le présent travail :

a) Il semblerait, d'après certains auteurs, que les sulfamides modifient l'aspect microscopique du gonocoque, et, dans certains cas, une lame permettant de porter le diagnostic de guérison est en réalité une lame sur laquelle subsistent des gonos, mais sous un aspect trompeur (JONES).

b) La sulfamidothérapie positiverait les réactions de WASSERMANN et de MEINICKE, dans des cas de syphilis latente ou ignorée. Elle produirait ainsi une véritable activation de la syphilis, à la manière de certaines thérapeutiques thermales, par exemple, cette activation étant due au noyau soufré de leur composition (VANDERMARLIÈRE).

c) La spermatogénèse serait inhibée par la sulfamidothérapie. Il semble que les recherches à ce sujet soient également contradictoires bien que certains auteurs, comme BARBELLION, se montrent très affir-

matifs. Nous manquons néanmoins de recul pour pouvoir affirmer la réalité de l'action des sulfamides sur la spermatogenèse, ou pour croire à la durée de cette inhibition. Les auteurs américains croient d'ailleurs que la blennorragie *à elle seule* peut provoquer une aspermatogénésie, ou une azoospermie, ce qui semble confirmé par les constatations des consultations de stérilité.

En ce qui concerne les incidents et accidents proprement dits, passons-les maintenant en revue :

1° Les incidents légers sont notés surtout chez les malades en traitement ambulatoire, les malades couchés s'en plaignant rarement. Ils consistent en vertiges, nausées par intolérance gastrique, une légère anorexie, de l'asthénie et parfois une sensation d'ivresse ;

2° La sulfhémoglobinémie a été parfois observée. Certains auteurs l'attribuent à l'absorption concomitante de sulfates alcalins. Ceux-ci seront donc proscrits comme purgatifs, la lutte contre la constipation (qui est un état défavorable à la thérapeutique sulfamidée) devra donc être poursuivie avec des huiles laxatives, telles par exemple que l'huile de paraffine ;

3° La méthémoglobinurie a été rarement observée, à partir du cinquième ou sixième jour du traitement. Elle se manifeste sous forme de cyanose, qui disparaît rapidement, et s'éteint en 24 heures ;

4° Des ictères bénins ont été souvent observés, à titre épisodique, et disparaissent sans laisser de traces. Ils correspondent comme caractère et béli-

gnité à la plupart des cas d'ictère constatés au cours de toute chimiothérapie, et en particulier au cours du traitement arsenical.

5° On a constaté des cas d'urticaire, et des exanthèmes divers. Ces manifestations cutanées disparaissent généralement dès cessation du traitement sulfamidé. D'autre part, certains produits sulfamidés sont susceptibles de provoquer de la photosensibilisation, et quelques lucites ont été relevées chez des malades qui s'étaient exposés au soleil en cours de traitement.

6° Le niveau alcalosique du sang de presque tous les malades baisse au cours du traitement sulfamidé. On remédie à ce petit trouble en prescrivant 50 ctg. de bicarbonate de soude à chaque prise de sulfamide. En cas d'aggravation de l'acidose, il est bon d'injecter par voie intraveineuse ou sous-cutanée une solution de lactate de soude ;

7° Le sulfamide peut provoquer une élévation thermique, celle-ci rétrogradant à la cessation du traitement. Il faut toutefois éviter de lutter contre cette fièvre par des antipyrétiques ;

8° L'anémie hémolytique est un des accidents sérieux de la thérapeutique sulfamidée. La plupart des cas qui ont été enregistrés concernaient en effet des fortes doses de sulfamides, telles que certains ont cru nécessaire de les administrer au début de l'application thérapeutique de ces substances. Presque tous les cas signalés ont d'ailleurs été guéris par une transfusion sanguine. Il faut néanmoins concevoir qu'une telle affection est possible, et ce seul fait militerait

en faveur d'une surveillance stricte des malades présentant une déficience hématique ;

9° L'agranulocytose est l'éventualité la plus sérieuse des accidents de la sulfamidothérapie. Pratiquement, c'est à cette affection que sont dus les quelques cas de mort enregistrés depuis l'apparition de cette thérapeutique. En particulier, aux Etats-Unis, on peut pratiquement dire que cette cause est l'unique, dans la mortalité rencontrée. Celle-ci est infime, par rapport au nombre de cas traités. Une statistique récente permet de croire que le nombre des morts par sulfamides ne dépasse pas *dans le monde entier et en trois ans 150 cas*. Et pourtant, rien qu'aux Etats-Unis, *on utilise plus de vingt tonnes de sulfamides par mois !*

N'oublions pas non plus que le pyramidon a, lui aussi, provoqué des cas d'agranulocytose, même assez nombreux ;

10° Enfin on a signalé des névrites optiques, et des poly-névrites, celles-ci encore plus rares que les autres accidents qui précèdent, et quelques cas d'irritation rénale avec cylindrurie, disparaissant avec la cessation du traitement.

Dans l'ensemble, il faut cependant tirer comme impression générale, qu'il s'agit là de cas rares, ressortissant plutôt aux accidents d'*intolérance* qu'à des accidents dus spécifiquement aux sulfamides. Mais de même que pour les médicaments dont on connaît la possibilité d'intolérance, l'application est reconnue comme ne devant être faite que par des médecins,

de même pour les sulfamides, la prescription et l'application thérapeutique devraient-elles être strictement réservées aux seules personnes compétentes: le corps médical.

Il existe, d'autre part, certaines contre-indications à la thérapeutique sulfamidée, contre-indications encore mal précisées, car malgré le nombre des cas traités par ces substances, on n'a pas encore réussi à dégager les lignes générales véritables de leur application.

En principe, si l'on peut prescrire les sulfamides, sans prendre de précautions autres que celles que l'usage semble avoir aujourd'hui codifiées, il devient indispensable, au-dessus de la cinquantaine, de vérifier préalablement l'état du cœur, du foie et des reins. Il en sera de même chez les sujets jeunes, si l'on suspecte une atteinte de l'un de ces organes. En cas d'insuffisance, l'abstention de toute thérapeutique sulfamidée sera la règle.

Nous savons, en effet, que l'élimination des sulfamides se fait par les urines, dans la proportion de 80 %. Un défaut de fonctionnement rénal risquerait de produire dans l'organisme une accumulation du produit, qui pourrait conduire rapidement à la dose toxique. En principe, donc, devant un doute quant à la perméabilité rénale, il serait essentiel de pratiquer, avant prescription de sulfamides, une épreuve fonctionnelle à la phénolsulfonephtaléine.

Enfin, nous avons indiqué l'abstention nécessaire de sulfate de soude ou de magnésie, en cours de traite-

ment sulfamidé, pour éviter le risque de sulfhémoglobinurie.

Cet ensemble de faits permet d'affirmer qu'il semble de toute évidence qu'une thérapeutique par les substances organiques dérivées du soufre, les sulfamides, doit être *ordonnée, dirigée et suivie* par un médecin, et qu'il est irrationnel de laisser le malade orienter à sa guise sa propre thérapeutique, ignorant qu'il est des dangers qu'il court, trompé par une littérature médicale trop enthousiaste, et par une littérature para-médicale trop affirmative, parce que publicitaire, qui l'ont l'une et l'autre convaincu que « n'importe qui, n'importe quand et n'importe où », peut soigner seul sa blennorragie, en un minimum de temps, pour un minimum de frais, avec un maximum de succès.

Nous allons voir maintenant un autre aspect du problème, celui de la « prophylaxie » de la blennorragie par les produits sulfamidés, et ses conséquences médicales et sociales imprévues.

CONSÉQUENCE DE LA VENTE LIBRE DES PRÉPARATIONS SULFAMIDÉES

Nous venons de voir qu'au point de vue social, l'apparition des préparations sulfamidées a été une victoire de la science contre la maladie. Un point noir dans cet horizon sans tache : la vente libre de ce médicament au public.

Nous venons de faire observer succinctement que les sulfamidés n'étaient pas sans dangers. Certains de ces dangers peuvent se limiter à des incidents, d'autres atteignent le degré d'accidents, enfin il existe des cas de mort au cours de la sulfamidothérapie.

Que des accidents de ce genre se soient produits en services hospitaliers dans les premiers temps de l'application thérapeutique de ces substances, rien de plus réel. Mais outre que nous nous trouvions alors devant des composés organiques du soufre mal définis, plus ou moins purs, la posologie était encore mal connue. Mais désormais, nous pouvons dire que de tels accidents sont, en milieu hospitalier, la rarissime exception, et que, lors de leur apparition, la thérapeutique est là, toute prête à intervenir, et à frapper vite et fort.

Il en est tout autrement en clientèle privée. Outre

que la posologie indiquée est généralement mal respectée par le malade, celui-ci, *qui a souvent dissimulé sa maladie à son entourage* et qui se soigne lui-même pour ne pas aller consulter un spécialiste ou visiter un dispensaire, ne prend pas garde aux signes prémonitoires d'intolérance, et n'est vu par les médecins des services hospitaliers que très tard, sinon trop tard.

Il est évident qu'un raisonnement simpliste doit se faire dans l'esprit des malades qui peuvent acheter chez le pharmacien un tube de comprimés qui permet, en en prenant 2 par jour, de guérir sa blennorragie en 10 jours ; celui de guérir en 5 jours, en prenant chaque jour le double de la dose indiquée. On assiste alors à des accidents sérieux d'intolérance, tels que ceux que nous voulons rapporter ci-après :

OBSERVATION I (Docteur PARAF)

M. Julien D..., 30 ans, employé des Postes. Entre dans le service pour :

- érythème généralisé, rouge violacé ;
- prurit intense, empêchant le sommeil ;
- température à 39° ;
- adénopathies inguinales, axillaires, cervicales ;
- éléments purpuriques.

Le malade raconte l'histoire suivante :

Un mois et demi auparavant, porteur d'une blennorragie, il va consulter son médecin, qui lui conseille un traitement à base de 693, sans grands lavages.

En même temps, suppression de l'alcool et des rap-

ports sexuels. Le malade prend en une semaine 25 gr. de 693. Au bout de la semaine, l'écoulement est arrêté. Le malade se croit alors guéri, part dans le Midi, et reprend sa vie normale, recommençant sa consommation quotidienne d'alcool (vin, apéritifs) et les rapports sexuels. L'écoulement reprend au bout de dix jours, et le malade ayant été satisfait par la première phase de son traitement, décide de procéder à une nouvelle série pour son propre compte. Il recommence alors une série de 693, et, en 14 jours, prend 40 comprimés de 0 gr. 50, mais d'une manière tout à fait irrégulière. C'est alors que débute le prurit, et un fin piqueté rouge apparaît au niveau de la face antérieure du thorax.

Deux jours après, érythème généralisé, très foncé, très intense, fièvre à 39° ; le malade entre alors à l'hôpital.

Les divers examens montrent :

Sang :

Hémoglobine : 95 % ;

Globules rouges : 5.060.000 ;

Globules blancs : 24.000 ;

Neutrophiles : 77 % ;

Monocytes : 3 % ;

Lymphocytes : 20 % ;

Plasmocytes : 2 %.

Urée sanguine : 0 gr. 45.

Hémoculture : négative.

Bordet-Wassermann : négatif.

Trois jours plus tard, la température baisse et la desquamation commence, furfuracée au niveau du tronc. Elle se fait par larges lambeaux aux extrémités. La guérison est rapide, mais l'alerte a été chaude.

OBSERVATION II (Docteur PARAF)

M. L... entre dans le service pour une épididymite droite et un reliquat d'ictère. Quelques semaines auparavant, le malade souffrait d'une urétrite, traitée aussitôt par des doses actives de 693.

Il part en convalescence, complètement guéri, mais, au bout de six jours, survient un léger écoulement, et le malade commet l'imprudence de faire une course de vitesse à bicyclette, interrompant, pendant cette course de plusieurs jours, le traitement d'entretien. Une épididymite très douloureuse se déclare alors.

Le malade reprend alors pour son propre compte la continuation de la cure, et dépasse très rapidement 6 gr. de sulfamide par jour. Il atteint en 14 jours la dose totale de 100 gr.

Une série de grands accidents se manifeste alors, à caractère d'intolérance, avec vomissements et ictère. Cet ictère, rapidement apparu, est long à se dissiper, et le malade présente encore des traces nettement sub-ictériques.

Quelles qu'aient été les doses nettement toxiques du médicament, l'épididymite n'a été nullement influencée, et seul l'auto-vaccin a pu en venir à bout.

Nous pourrions multiplier les exemples, sans rien ajouter à nos affirmations, corroborées par trop de médecins d'hôpitaux, par trop de médecins de clientèle privée. Rappelons simplement pour mémoire les deux frères, vus *in extremis* par le Docteur WEISS-MANN NETTER, qui, ayant contracté la blennorragie avec la même fille, se sont soignés en même temps par les sulfamides, à dose massive, « pour aller plus

vite ». L'un et l'autre ont été hospitalisés pour agranulocytose aiguë, qu'aucune transfusion n'a pu arrêter dans sa marche inexorable, et en trois jours, l'issue fatale survint à quelques heures d'intervalle pour l'un et l'autre de ces malades auto-soignés.

Toutefois, ces accidents ne sont qu'un des aspects des dangers de la vente libre des dérivés organiques du soufre. Il en est d'autres qui, s'ils sont moins connus, n'en sont pas moins curieux. Nous voulons parler, d'une part, des infections à micrococcus catarrhalis, d'autre part, des sulfamido-résistances provoquées par la sulfamidothérapie dite « préventive ».

INFECTIONS A MICROCOCCUS CATARRHALIS.

C'est le Département d'Hygiène de l'Etat de Washington qui, à la suite d'une enquête sur la vente des produits sulfamidés, eut le premier l'attention attirée par les infections de ce genre. par RAY JONES, médecin de l'Etat chargé de cette enquête.

Nous voudrions ici succinctement rapporter l'essentiel des constatations faites à ce moment, qui, depuis ont été confirmées dans une communication publiée dans l'*American Journal for Dermatology and Venereal Diseases*.

La vente des sulfamidés fut commencée vers mai-juin 1937, dans les Etats-Unis tout entiers, non seulement comme en France, dans les pharmacies, mais encore partout où, en Amérique, on peut acheter du chewing-gum, c'est-à-dire les bars, les crémeries, les restaurants, les bureaux de tabac. Bien qu'ignorés

par la loi, les lieux de rendez-vous sont multiples dans certains ports américains, et bien que non officiellement admises des autorités, les maisons de prostitution y sont légion. Toutefois, les autorités d'hygiène y exercent « les yeux fermés » un contrôle, et c'est ce contrôle qui a permis de faire deux ordres de constatations :

1° Dès l'apparition des sulfamides, toutes les femmes de ces maisons ont entrepris de se traiter elles-mêmes avec le produit nouveau, et, en quelques semaines, les médecins de ces maisons n'eurent plus à enregistrer de nouveaux cas de blennorragie ;

2° Pendant quelques mois, en clientèle privée, les médecins praticiens et les urologistes n'eurent plus à enregistrer parallèlement de nouveaux cas de blennorragie.

Une telle situation dura environ un an. Lorsque, tout à coup, on assista à l'apparition de cas nouveaux, qui semblèrent se multiplier assez rapidement, bien que les femmes aient continué leurs prises de petites doses prophylactiques de sulfamides.

Nous savons, et GIRARD le rappelait encore récemment à la Réunion Dermatologique de Lyon du 8 juin 1939, que les sulfamides ne semblent pas pouvoir éviter une réinfection. Pour reprendre ses propres termes :

« Nous avons été témoin de nombreuses récidives, nous disons bien récidives et non pas rechutes, car les malades en question étaient indubitablement guéris. Un des effets certains de la sulfamidothérapie

serait-il donc de multiplier le nombre des atteintes sur un même individu ? »

Les autorités d'hygiène de l'Etat de Washington poursuivant leur étude, constatèrent alors qu'il existe une véritable transformation du gonocoque chez les individus ayant été soumis à la sulfamidothérapie, et que ce gonocoque devient fréquemment impossible à identifier dans les frottis qui sont soumis au laboratoire : cette constatation en amena une autre, les formes paradoxales de gonocoques ainsi décelés, sont presque identiquement semblables au micrococcus catarrhalis, avec lequel elles s'identifient fréquemment.

On procéda alors à une série d'expériences : celles-ci consistèrent essentiellement, d'une part, à rechercher systématiquement dans les frottis d'infections cataloguées gonococciques et contractées dans les maisons de prostitution, les formes de gonocoque se rapprochant ou s'identifiant avec le micrococcus catarrhalis ; d'autre part, par des prélèvements effectués dans les gorges des prostituées, à rechercher la fréquence de la présence de ce micrococcus catarrhalis. Cette présence a été trouvée dans plus de 70 % des cas, ce qui amène JONES à conclure de la sorte :

Une enquête ayant révélé que, dans les maisons closes, une immense majorité des clients préfèrent le *fellatio* au coït, on peut considérer que de nombreux écoulements catalogués comme gonococciques peuvent être la traduction visible de l'élimination d'une infection à micrococcus catarrhalis, contractée par ce moyen d'excitation sexuelle.

Le micrococcus catarrhalis, d'autre part, est particulièrement sulfamido-sensible. Il n'est donc pas très surprenant de constater que de nombreuses guérisons d'infection de ce genre puissent être enregistrées en quelques jours, qui sont mises sur le compte de l'action « magique » des sulfamidés dans la gonococcie.

SULFAMIDO-RÉSISTANCE.

Nous avons vu que les prostituées avaient en Amérique entrepris une sorte de prophylaxie individuelle de la gonococcie en ingérant des doses minimales, mais quotidiennes, de sulfamidés.

Or, les résultats ont été paradoxaux : non seulement cette sulfamidothérapie préventive à petites doses n'a pas empêché la réinfection, mais encore il semble que les malades contaminés auprès de ces femmes aient été particulièrement difficiles à soigner et viennent grossir le pourcentage des échecs de la thérapeutique sulfamidée, lorsque celle-ci leur est appliquée à titre curatif.

Que s'est-il passé dans notre pays ? Il est assez difficile de se baser sur des statistiques de traitement préventif, mais néanmoins nous pouvons nous inspirer de l'exemple de la ville de Toulon, l'une des plus contaminées de France, dans laquelle la sulfamidothérapie, appliquée, d'une part par les autorités sanitaires, a été, d'autre part, utilisée en grand, de leur propre chef, par les nombreuses prostituées du lieu.

Dans les services de vénéréologie de cette ville, en

1938-1939, le pourcentage des guérisons atteignait 97 %. Pour le dernier trimestre 1939, ce pourcentage retomba brusquement à 77 % ; les complications telles que les orchites qui avaient pratiquement disparu, se mirent à réapparaître.

GIRARD, en rapportant ces faits, se demande si on a créé déjà *des races de gonocoques sulfamido-résistantes*. JONES, en Amérique, avait déjà émis une opinion semblable en parlant des modifications microscopiques du gonocoque sulfamido-traité.

MILLIAN écrivait déjà, en mai 1939, qu'il était à craindre que l'emploi de doses timides thérapeutiques de sulfamides ne crée plus tard des races sulfamido-résistantes, comme la timidité des médecins à l'égard des arséno-benzols a créé des races de tréponèmes arséno-résistantes.

Le Professeur PAUTRIER, rappelant qu'il avait vu à diverses reprises des malades qui, pour une raison quelconque, n'avaient pris dans les premiers jours du traitement qu'une faible partie de la dose de sulfamide prescrite, avaient, lorsqu'ils étaient revenus à la consultation, présenté une sécrétion urétrale peu abondante, mais renfermant encore de nombreux gonocoques intracellulaires. Remis au traitement, cette sécrétion persistait avec présence de gonocoques. Il s'agit donc là de races de gonocoques résistantes à la thérapeutique, races qui ont pu être créées par l'insuffisance des doses d'attaque.

Le Professeur GUGEROT, enfin, rappelle que la petite dose est susceptible de créer une chimio-résistance et

une observation récente de MM. GOUVERNEUR, JAUBERT et MOTZ, vient confirmer une telle affirmation.

Nous pouvons donc hardiment conclure le présent chapitre par une conclusion double s'inspirant de deux ordres de faits : la vente libre des produits sulfamidés risque de produire dans l'esprit du public une double source d'erreurs :

D'une part, l'entraîner à se soigner vite et fort, mais généralement à se soigner *trop fort* pour aller *plus vite*. Nous avons vu quels sont les dangers d'une telle manière d'agir.

D'autre part, à utiliser dans un but prophylactique une substance dont les qualités thérapeutiques ne font de doute pour personne. Les résultats d'une telle manière d'agir sont : soit de ne pas éviter les risques d'une réinfection, la blennorragie n'étant pas immunisante et les doses de sulfamides prises dans un but prophylactique ne semblant pas empêcher la réinfection ; soit de créer une sulfamido-résistance pour les gonocoques présents ou à venir et de rendre inefficace toute tentative de thérapeutique sulfamidée pour une affection gonococcique ultérieure ou ses complications.

NÉCESSITÉ D'UN CONTROLE

Lorsque nous parlons de la nécessité d'un contrôle, nous entendons celui-ci dans un sens double :

D'une part, contrôle du malade avant et pendant la thérapeutique.

D'autre part, contrôle des médicaments, ceci étant problème d'ordre gouvernemental.

CONTRÔLE DU MALADE.

Nous avons vu précédemment que les sulfamides possédaient quelques contre-indications qui, bien que rares, n'en sont pas moins strictes.

La plus importante, à notre point de vue, repose sur la question de la perméabilité rénale, car c'est sur le transit urinaire de la sulfamidothérapie que jouent la plupart des accidents toxiques que l'on doit attribuer à ce produit.

Nous avons vu que les préparations sulfamidées s'éliminent par l'urine dans une proportion de 80 %. Pour éviter, par conséquent, la création dans l'organisme d'une accumulation toxique du médicament, il importe donc que la fonction rénale du malade soit exactement contrôlée, non seulement avant, mais en cours de traitement.

Le contrôle pré-médicamenteux consiste en une épreuve de perméabilité rénale, et nous croyons que celle de la *phénolsulfonephtaléine* en un quart d'heure, est, de toutes les épreuves, la plus pratique et, croyons-nous également, la plus sincère.

En cours de thérapeutique, et bien qu'il s'agisse là de pratiques de laboratoire quelque peu plus délicates, nous croyons qu'il est essentiel de pratiquer un dosage au moins répété tous les deux jours de la quantité de sulfamide éliminée par voie urinaire. Des techniques ont été mises au point qui rendent ces dosages relativement rapides, mais nous estimons qu'on n'a pas le droit, en l'état actuel de nos connaissances, de négliger un tel contrôle d'efficacité de la thérapeutique. En effet, rappelons que l'efficacité même dont nous parlons doit être jugée, non sur la quantité de sulfamides retenue dans l'organisme, les organes de fixation n'étant pas alors ceux sur lesquels doit se porter l'action thérapeutique du produit, mais sur la quantité de sulfamide éliminée, celle-ci devant atteindre environ 80 % de la dose ingérée ou injectée. L'accumulation dans l'organisme, en effet, joue un rôle de toxicité, encore mal défini mais certain.

CONTRÔLE DES MÉDICAMENTS.

La question du contrôle des médicaments se pose d'une manière tout à fait différente, qu'il s'agisse de la France ou des pays étrangers.

En ce qui concerne la France, le nouveau décret relatif à la prophylaxie des maladies vénériennes,

comporte certaines indications relatives aux médicaments spécifiques. Voyons-en les éléments principaux :

L'article 12 spécifie que les médicaments autorisés sont ceux qui sont inscrits sur une liste arrêtée par le Ministre de la Santé Publique sur les propositions de l'Académie de Médecine.

Les fabricants de ces médicaments spécifiques doivent formuler une demande d'agrément, accompagnée d'une notice descriptive et d'un ou de plusieurs échantillons. Ceux-ci doivent être examinés par le Laboratoire National de Contrôle de Médicaments à Paris.

L'Académie de Médecine soumet les échantillons à l'examen du Laboratoire de Contrôle de Médicaments Spécifiques, fonctionnant auprès d'elle, qui présente le médicament au Ministre de la Santé Publique, ou émet l'avis qu'il n'y a pas lieu à présentation, et fait dans ce dernier cas connaître son avis au Ministre.

L'Académie de Médecine, par la voix de M. MILIAN, Rapporteur, a émis à ce propos quelques réflexions :

L'Académie de Médecine devrait être appelée à réviser périodiquement elle-même la liste de ces médicaments spécifiques, « car il s'agit de corps chimiques de composition variable dont la connaissance chimique et médicale est avant tout d'ordre médical et pharmaceutique.

« Si l'Académie est chargée de ce soin, il nous semble qu'elle devrait profiter de cette occasion pour supprimer l'avènement dans la pharmacologie, de médica-

ments à *nom nouveau*, mais de *constitution chimique identique*. On le voit pour les arsénobenzènes ou les sulfamidés dont le même produit exactement identique est désigné par des noms multiples lancés par des industriels différents. Ceux-ci n'ont même pas toujours l'excuse d'invoquer un mode de fabrication supérieur et plus pur que celui du voisin, car souvent un pharmacien non outillé achète le médicament en vrac à un fabricant et le revend sous sa firme sans autre forme de procès.

« Cette surveillance serait facile puisque le fabricant doit demander l'agrément sur le vu de notices et échantillons ».

Nous devons constater que, pour la première fois, un contrôle véritable est appelé à être effectué en France sur des médicaments destinés à la vente au public. En effet, jusqu'à présent, le Laboratoire National de Contrôle de la Faculté de Pharmacie, n'avait pour fonction que de s'assurer que le médicament a bien la composition indiquée par le fabricant. Celui-ci est susceptible par conséquent d'obtenir le visa du Laboratoire National de Contrôle pour un produit « répondant bien à la composition indiquée par lui », mais dont les matières qui le composent ne sont nullement spécifiques ou curatives des affections indiquées par lui dans sa publicité. Le Laboratoire National de Contrôle n'a en cette matière aucun droit de regard, et un fabricant de bicarbonate de soude qui vendrait des comprimés de bicarbonate de soude pour le traitement de la pellagre par exemple, si ces

comprimés sont bien conformes à son prospectus qui mentionne comme composition qu'ils sont constitués avec du bicarbonate de soude, aura droit au visa du Laboratoire National de Contrôle de Médicaments.

En ce qui concerne les Etats-Unis, et en ce qui concerne Cuba qui est un peu sous la dépendance de l'industrie pharmaceutique américaine, la question se présente différemment.

Il n'existe aux Etats-Unis aucun contrôle officiel des médicaments. Le seul droit que le Gouvernement se reconnaisse est d'interdire l'expédition sous le tarif spécial consenti aux produits pharmaceutiques, par les services des postes des Etats-Unis, à tout produit qui lui a été signalé comme inefficace, charlatanesque ou dangereux.

L'*American Medical Association* a constitué pour sa part un contrôle serré des médicaments destinés à être mis en vente sur tout le territoire des Etats-Unis ou des pays de protectorat. Le fabricant de ces produits est invité à présenter tous les arguments en faveur de sa marchandise, arguments qui doivent être d'ordre scientifique, tels que communications à des Sociétés Savantes, résultats d'analyses faites par des laboratoires reconnus et qualifiés, etc.. Un contrôle chimique ou biologique est effectué par les soins des Laboratoires de l'A.M.A., un rapport est dressé par une ou plusieurs personnalités compétentes et le Conseil National de Pharmacie de l'A.M.A. accepte ou rejette le produit composé. Nous devons avouer qu'une certaine xénophobie s'est manifestée au cours

de ces dernières années au sein de l'A.M.A., sauf à l'égard de certaines Nations qui comptent dans ce Conseil un certain nombre de membres originaires de ces Nations et naturalisés Américains.

Si, d'autre part, un fabricant de produits pharmaceutiques refuse de se plier au contrôle de l'A.M.A., il peut vendre son produit au public, le seul trouble pouvant résulter pour lui est le fait de ne pas profiter des tarifs réduits consentis à ses concurrents. C'est ainsi que pendant plusieurs mois le fameux élixir *Massengill* put être vendu, qui, sous l'étiquette de préparation sulfamidée, fut la cause de 72 ou 75 morts qui ont été enregistrées quelques temps après l'apparition de cette thérapeutique sur le marché américain. Ce n'est qu'à cause de ces morts que le Gouvernement américain lui-même fit interdire la vente de cet élixir qui, ayant provoqué des morts, put se trouver inscrit au chapitre des poisons, seules substances sur lesquelles le Gouvernement américain ait un droit de regard total.

NÉCESSITÉ DE L'INTERDICTION DE LA VENTE LIBRE DES PRÉPARATIONS SULFAMIDÉES

Par tout ce que nous venons de voir, mauvaise préparation du public à une thérapeutique libre, nécessité d'un contrôle du malade et d'un contrôle du médicament, il ressort nettement qu'un troisième contrôle s'impose, celui de la vente libre des préparations sulfamidées, autrement dit, celui de la vente de ces produits directement au public sans ordonnance médicale.

Voyons à ce propos quelles sont les opinions autorisées de ceux qui, par leurs fonctions, sont le mieux placés pour juger de l'opportunité d'une telle mesure de restriction de la vente libre.

A la suite d'un exposé de MM. L. PERRIN et A. GUÉROULT, sur la sulfamido-résistance secondaire à l'ingestion répétée de dérivés sulfamidés à petites doses, à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 11 mai 1939, le professeur GOUGEROT rappelle le vœu émis à la Conférence de la Chimiothérapie de la Blennorragie de 1939 (Ministère de la Santé Publique) par le groupe des médecins lyonnais FAVRE, GATE, JAMBON, LACASSAGNE, CUILLERET : « Nous sou-

haitons que les composés organo-soufrés soient inscrits au tableau B, et ne puissent être délivrés que sur ordonnance médicale. Il y va, croyons-nous, de l'intérêt immédiat des malades, et du crédit de la méthode. »

Lors de la même séance, et répondant également au professeur GOUGEROT, P. DUREL, qui fut l'un des plus ardents propagandistes de la sulfamidothérapie de la blennorrhagie en France, écrit :

« Il est évident qu'il faut essayer de parer aux inconvénients des sulfamides sur le plan social, en évitant que les malades se soignent eux-mêmes, et je souhaite, plus que quiconque, que des dispositions puissent être prises, qui les empêche de faire mauvais usage de cette nouvelle thérapeutique, puisque j'ai, à son sujet, part de responsabilité dans la mesure où j'ai pu contribuer à la faire connaître. En étudiant la chose de près, on peut craindre cependant que nos efforts restent sans effet, tant que l'on cherchera à faire réglementer par une loi sur les *substances toxiques* l'emploi de médicaments qui ne sont pas des toxiques, au titre de la strychnine, du sublimé ou des stupéfiants, et qui ne sont dangereux que par l'usage *intempestif* que l'on en fait. Les propositions de règlement doivent être rédigées dans ce sens pour avoir des chances d'être suivies. »

A la suite de la communication ci-dessus, la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie vote le vœu suivant :

« Que les sulfamides et corps dérivés servant à la

chimiothérapie interne de la blennorrhagie soient inscrits au tableau B afin de ne pouvoir être délivrés que sur ordonnance médicale. »

Nous ne rappellerons que pour mémoire que, lors de la Conférence de la blennorrhagie de 1938, un vœu similaire avait été émis, à la demande de J. JANET. Il semble que, dans l'esprit de tous les syphiligraphes, une telle mesure s'impose. Nous croyons donc, quant à nous, qu'elle est insuffisante, pour assurer une sécurité totale du malade, *sécurité contre lui-même*, qui nous semble plus importante que toute autre.

En effet, nul ne peut éviter, par une réglementation, qu'un malade désireux de guérir vite, n'absorbe en *trop peu de temps* une dose de sulfamides *supérieure à celle que l'organisme ne peut en éliminer par voie urinaire*. De même nul ne peut éviter qu'un candidat au suicide n'absorbe en une fois tous les comprimés d'un tube de gardénal qui lui a été prescrit dans le but d'atteindre pendant 20 jours à un sommeil raisonnable.

Mais nous avons déjà dit que l'élimination urinaire joue un rôle de premier plan dans l'apparition de la toxicité des composés organo-soufrés. *Un rein qui fonctionne bien est la condition essentielle permettant d'éviter cette toxicité.*

Aussi croyons-nous que l'inscription au tableau B n'est, comme le dit DUREL, qu'une mesure insuffisante, ou exagérée, selon le point de vue auquel on se place.

Insuffisante, parce qu'elle tient simplement compte

du fait qu'un malade ne pourra se procurer *sans ordonnance* des sulfamidés, mais ne tient aucun compte de l'état rénal de ce malade.

Exagérée, car elle assimile les sulfamidés à des toxiques, ce qui n'est pas la réalité.

Nous croyons donc qu'en ce qui concerne les sulfamidés, une mesure *spéciale* pourrait être prise par voie légale, tant en France que dans notre pays, soit par voie de décret, soit par voie de décret-loi.

Elle prévoirait d'ailleurs en même temps l'avenir, et constituerait en quelque sorte les bases d'un tableau D, dans lequel devraient entrer les :

SUBSTANCES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE TOXIQUES

A NE DÉLIVRER QUE SUR ORDONNANCE

APRÈS EXAMENS BIOLOGIQUES DÉFINIS

On pourrait ainsi, en ce qui concerne le sulfamidés, exiger que l'ordonnance les prescrivant mentionne les résultats d'une P.S.P. pratiquée avant prescription ; en ce qui concerne des extraits hormonaux, par exemple la folliculine, un titrage antérieur de la folliculine urinaire et sanguine de la malade.

Une telle mesure ne restreindrait en rien l'usage de ces médicaments, mais entraînerait un corps médical, mal préparé à de telles prescriptions en raison de la nouveauté de telles thérapeutiques, à *observer automatiquement* les précautions que l'expérience de leurs pairs a considérées comme essentielles pour la réussite sans dangers de la conduite du traitement.

CONCLUSIONS

Désireux de rechercher l'opportunité de l'autorisation ou de l'interdiction de la vente libre au public des préparations organo-soufrées, dont la réussite, dans la thérapeutique de la blennorragie, a été foudroyante, nous avons été amené à étudier successivement :

a) La valeur sociale de la sulfamidothérapie : Notre conclusion à ce propos est que la sulfamidothérapie de la gonococcie est une des plus grandes victoires de la thérapeutique contre la maladie que l'on ait pu enregistrer au cours des dernières cent années.

b) Les incidents et les accidents de la sulfamidothérapie : Notre conclusion est que ces accidents et ces incidents peuvent et doivent être évités pour la plupart, par un contrôle préalable de la perméabilité rénale des patients, par une surveillance hématologique en cours de traitement, et par une étude de l'élimination urinaire du médicament, cette élimination conditionnant l'accumulation jusqu'à dose toxique des sulfamides dans l'organisme, en cas de déficience rénale.

c) Les conséquences de la vente libre des préparations sulfamidées : Nous les avons examinées sous leur triple aspect : modifications de l'aspect du gonocoque après sulfamidothérapie « préventive », danger

des doses « prophylactiques », création d'une sulfamido-résistance.

d) La nécessité d'un contrôle, portant à la fois sur le malade, par examen préalable et en cours de traitement, et sur le médicament, quant à sa pureté, sa toxicité, etc.

e) La nécessité d'une réglementation de la vente libre des sulfamidés au public. A ce propos, nous croyons que l'inscription au tableau B est illogique, les sulfamidés n'étant pas des *toxiques* au sens propre du mot, mais des substances *susceptibles de devenir toxiques* par usage intempestif.

Il nous semble donc que l'apparition des sulfamidés dans l'arsenal thérapeutique pourrait être l'occasion de la création d'un nouveau tableau, que nous appellerons tableau D, s'adressant aux *substances susceptibles d'être toxiques, à ne délivrer que sur ordonnance, après examens biologiques définis*.

L'examen le plus important, à notre sens, en ce qui concerne la prescription des sulfamides, nous semble celui de la perméabilité rénale. L'épreuve de choix serait alors celle de la phénolsufonephthaléine en un quart d'heure.

Vu :

Vu :

LE DOYEN :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

TIFFENEAU.

TANON.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons pas la prétention de constituer ici une bibliographie complète de la question de la sulfamidothérapie, les références publiées ces dernières années étant innombrables.

Nous avons dû nous limiter à énumérer ici quelques-uns des articles choisis parmi ceux que les circonstances nous ont permis de compiler, en ne citant que les principaux d'entre eux.

BARBELLION (P.). — Traitement de la blennorragie. Intérêt du traitement local surajouté à de petites doses de sulfamide. *J. des Praticiens*, 30 septembre 1939.

— Traitement super-abortif. *J. Urol.*, octobre 1938.

BENDA (R.) et PALAZZOLI (M.). — Précisions sur les doses thérapeutiques de l'un des nouveaux dérivés organiques du soufre. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 novembre 1937.

BERG (S.) et HOLTZMAN (M.). — Fatal granulocytopenia following sulfanilamide therapy. *J.A.M.A.*, 29 janvier 1938.

BONNET (V.). — Traitement de la blennorragie par les sulfamides. *Marseille Médical*, décembre 1939.

BORST (J. G.). — Death from agranulocytosis after treatment with prontosil flavum. *Lancet*, 26 juin 1937.

CAMBASSEDÈS. — Recherches sur la chimiothérapie de la blennorrhagie par les dérivés organiques du soufre. *Thèse Marseille*, 1937-1938.

COHEN (F.). — Chimiothérapie de la blennorrhagie par la sulfamide. *Réunion dermat. de Lyon*, 18 février 1938.

CULBREATH (P. H.). — Fatal case of agranulocytosis following sulfamide therapy. *J. Sth. Car. M. A.*, décembre 1938.

DECOUX (J.). — L'état actuel du traitement de la gonococcie par les dérivés sulfamidés. *J. Belge d'Urol.*, avril 1938.

DURAND. — Un an de chimiothérapie. *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, avril 1939.

DUREL (P.). — Le traitement de la blennorrhagie depuis l'utilisation des sulfamidés, envisagé du point de vue social. *Proph. Antivén.*, mai 1939.

— Traitement de l'urétrite blennorrhagique par le 693 chez les sujets qui ne peuvent recevoir des soins locaux. *Presse Méd.*, 26 octobre 1938.

FOURNIER (N.). — Sur la valeur de la sulfanilamide dans le traitement de l'infection néisserienne. *Union Méd. du Canada*, février 1938.

GATÉ (J.), CUILLERET (P.) et PEISSEL (J.). — Résultats des essais thérapeutiques par les sulfamides, depuis 1937, dans la blennorrhagie aiguë. *Lyon Méd.*, 13 août 1939.

GIRARD, ARDORINO et JAUBERT. — Note sur 50 cas de blennorrhagie masculine traités par le 693 sans traitement local. *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, avril 1939.

— Conséquences inattendues du traitement sulfamidé de la blennorrhagie. *Bull. Soc. franç. Dermat. Syph.*, septembre-octobre 1939.

- GOUVERNEUR (R.), JAUBERT (A.) et MOTZ (C.). — Etat actuel du traitement de la blennorragie par les sulfamidés. *Gaz. d. Hôp.*, 29 avril 1939.
- HAGEBUSCH (O. E.). — Necropsies of 6 patients following administration of sulfanilamide Massengill. *J.A.M.A.*, 6 novembre 1937.
- JANET (J.). — Quelques cas de mort par les sulfamidés. *J. Urol.*, février 1939.
- Chimiothérapie blennorragique seule, ou associée au traitement local ? *Ann. Mal. Vén.*, juin 1939.
- Note relative à la vente libre des dérivés sulfo-conjugués. *Proph. Antivén.*, août 1938.
- JONES (W. R.). — Sulfanilamide may revolutionize laboratory identification of gonococci. *Am. J. Syph. Gonorr. and Ven. Dis.*, mai 1938.
- LEGUEU et PAPIN. — Un récent mémento pratique du traitement de la blennorragie aiguë. *Concours Médical*, 9 janvier 1938.
- LEROY (J.). — A propos de quelques blennorragies traitées par le 693 sans soins locaux. *Ann. Mal. Vén.*, décembre 1938.
- MALLAH (B.). — Traitement rapide de la blennorragie masculine par les grands lavages associés à la sulfamido-pyridine à petites doses. *J. des Praticiens*, 6 mai 1939.
- MEIRE (L.). — Traitement de la blennorragie de l'homme par la para-amino-phényl-sulfamide associée aux lavages. *Thèse Nancy*, 1938-1939.
- MILIAN (G.). — Rapport sur l'utilisation publique des médicaments antivénéériens. *Bull. Acad. Méd.*, 6-13 février 1940.
- MOUSSA (H.). — Le remède spécifique de la blennorragie est-il trouvé ? *Presse méd. d'Egypte*, janvier 1938.

- O'CONNELL (J. T.). — Sulfanilamide poisoning. Fatal case. *U.S. Nav. M. Bull.*, janvier 1938.
- PALAZZOLI (M.). — Le traitement de la gonococcie par les dérivés organiques du soufre. *Europ méd.*, 25 mai 1939.
- L'action du para-amino-benzène-sulfamide et de ses dérivés dans la gonococcie. *Presse Méd.*, 20 mai 1939.
- PALAZZOLI (M.) et NITTI. — Traitement de la blennorragie par les sulfamides et une sulfone. 1 vol., Masson, édit., 1939.
- PELLERAT (J.). — La sulfamidothérapie dans le traitement de la blennorragie féminine. *Bull. Méd.*, 14 octobre 1939.
- PERIN (L.) et GUÉROULT (A.). — Sulfamido-résistance secondaire à l'ingestion répétée de dérivés sulfamidés à petites doses. *Bull. Soc. Dermat. Syph.*, avril 1939.
- PINARD (M.). — Sur les sulfamides. *Proph. Antivén.*, août 1938.
- RESTOUEIX (M.). — Mort subite au cours d'un traitement par le septoplax. *J. Urol.*, octobre 1938.
- ROUZEAUD (R.). — Essais de traitement de la blennorragie et d'infections urinaires par les sulfamides et les sulfones. *Thèse Paris*, 1938.
- ROUSSET (J.). — Essai de traitement de la blennorragie par la 4-aminobenzène sulfonacétylamide. *J. des Praticiens*, 21 octobre 1939.
- SAUPHAR (M.). — Les corps antigonococciques en clinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. de Paris*, 11 février 1938.
- TANT (E.). — Le traitement de la blennorragie par les nouvelles techniques chimiothérapiques. *Bruxelles Méd.*, 12-19 juin 1938.

TURON (R.). — Premiers essais de traitement de la blennorrhagie masculine par chimiothérapie exclusive au Dagenan. *Bull. Soc. Méd. Milit. franç.*, février 1939.

TZANCK (A.), ARNOUS (J.) et PAILLAS (J.-P.). — Agranulocytose mortelle après administration de 693 à doses modérées. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 avril 1939.

VANDERMARLIÈRE (G.). — Comportement des réactions sérologiques de la syphilis au cours de la sulfamidothérapie de la gonococcie. *Thèse Paris*, 1940.

VERNES (A.), PALAZZOLI (M.) et GIRARD (R.). — La chimie aurait-elle partie gagnée contre le gonocoque? *Arch. Inst. Proph.*, octobre 1938.

Imprimerie de la Librairie

E. LE FRANÇOIS

PARIS

